

特表平8-504198

(43)公表日 平成8年(1996)5月7日

(51)Int.Cl. <sup>6</sup> A 61K 31/00 9/06 9/70 31/00	識別記号 A C B C S O I A D U	序内整理番号 9454-4C 9455-4C 9455-4C	F I
審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全21頁)			
(21)出願番号 (86) (22)出願日 (85)翻訳文提出日 (86)国際出願番号 (87)国際公開番号 (87)国際公開日 (31)優先権主張番号 (32)優先日 (33)優先権主張国 (31)指定国 DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, M C, NL, PT, SE), AU, CA, CZ, FI, H U, JP, KR, NO, NZ, PL, SK, US	特表平6-513712 平成5年(1993)11月18日 平成7年(1995)6月2日 PCT/EP93/03231 WO94/12302 平成6年(1994)6月23日 P4241128、9 1992年12月7日 ドイツ (DE) EP(AT, BE, CH, DE, ドイツ連邦共和国、デ-56567 ノイヴィ ート、ケルテンシュトラッセ 84 キゼル, トーマス ドイツ連邦共和国、デ-79219 シュタウ フェン、イム シュタイナー 9 弁理士 佐々木 宗治 (外3名)		
(71)出願人 エル デー エス ローマン テラピー・ システムズ ゲー. エム. ベー. ハー ウ ント コンパニー カー. ゲー ドイツ連邦共和国、デ-56567 ノイヴィ ート、イルリッヒェル シュトラッセ 55 (72)発明者 ベッヒャー, フランク ドイツ連邦共和国、デ-56567 ノイヴィ ート、ケルテンシュトラッセ 84 (72)発明者 キゼル, トーマス ドイツ連邦共和国、デ-79219 シュタウ フェン、イム シュタイナー 9 (74)代理人 弁理士 佐々木 宗治 (外3名)			

(54)【発明の名称】 抗血栓治療および癌予防のためのアセチルサリチル酸を含有する経皮投与システム

## (57)【要約】

この発明は、脂性物質としてアセチルサリチル酸および／または経皮的に受入れ可能なその塩を含む様々な血栓症治療または癌予防のための経皮投与システムに関する。

## 【特許請求の範囲】

1. 抗血栓症治療、および／または血栓予防を意図することと特徴とする、アセチルサリチル酸、および／またはその医薬的に受入れ可能な塩を活性物質として含有する経皮投与システム。
2. 5乃至500mgの間、好ましくは30乃至200mgの間のアセチルサリチル酸またはその医薬的に受入れ可能な塩を夫々安定的な形で含有することを特徴とする請求項1記載の経皮投与システム。
3. これがプラスターの形で存在し、不透過性バックینگ層と、これに接続され、好ましくは飽和濃度以上の濃度のポリマーマトリックスで作られた活性物質リザーバーであって活性物質の放出を制御する機構する他の制御機構は存在せず、更にシステムを皮膚に固着する為の负压接合装置と、更に、所望により、システムの役目に先んじて取り外し自在の保護層とを有することと特徴とする請求項1または2記載の経皮投与システム。
4. クリームまたは軟膏の形を有することと特徴とする請求項1または2記載の経皮投与システム。
5. アセチルサリチル酸、および／またはその医薬的に受入れ可能な塩の皮膚を通しての浸透は電流を採用することによって促進されることを特徴とする請求項1、2または4記載の経皮投与システム。
6. アセチルサリチル酸、および／またはその医薬的に受入れ可能な塩の皮膚を通しての浸透は適当な物質を添加することによって促進されることを特徴とする請求項1、…5の1またはそれ以上に記載の経皮投与システム。
7. アセチルサリチル酸の水和を事実上阻止するマトリックス内にアセチルサリチル酸およびその塩類を含有することと特徴とする請求項1乃至6の1またはそれ以上に記載の経皮投与システム。
8. 固形での、または溶解してのまたは分散してのアセチルサリチル酸、および／またはその医薬的に受入れ可能な塩の有効量が投与システム中に導入され、このとき通常添加物がこれに添加されることを特徴とする先行請求項の1またはそれ以上に記載の経皮投与システムの製造方法。
9. 特に人間の治療に抗血栓症治療または血栓予防に夫々請求項1乃至7の1ま

たはそれ以上に記載の経皮投与システムの使用方法。

10. 特に胃腸系管内の腫瘍の形成を営む癌に対する予防においてこのシステムが使用を意図されることを特徴とする請求項1乃至7および9の1またはそれ以上に記載の実施例。

## 【発明の詳細な説明】

抗血栓治療および血栓予防のためのアセチルサリチル酸を含む経皮投与システム

## 【技術分野】

抗血栓治療および血栓予防のためのアセチルサリチル酸を含む経皮投与システムに関する。

## 【背景技術】

アセチルサリチル酸 (acetylsalicylic acid: ASA) の血小板の凝集防止効果およびその心臓血管症の予防における効果は60年代後期に報告されている。引続いて、多数の臨床的研究が実施されているがこの場合ASAは以下の数値の場合経口的に投与されている。

初期心臓梗塞の予防、

心臓梗塞再発の予防、

不安定な狭心症の処置、

血管瘤で、または人口心臓弁の移植後の血栓症に対する予防、

末梢動脈瘤の血栓症に対する予防、

脳内の不十分な循環の血栓に対する予防。

以下、用語「抗血栓治療」が使用される場合、これは事実上上述の症候が含まれることとなる。

最近において、患者に対するこれらの薬物試験の結果が述べられている (V. Fuster (V. Fuster) 他、「環状動脈狭窄の予防におけるアスピリン (Aspirin)、ニューイングランド、J. Med. 321 181-185 (1989) および R. Zichner (R. Zichner) 他「アセチルサリチル酸の最適投与に関して」Med. Klin. 84 43-51 (1989))。

アセチルサリチル酸はしばしば非ステロイド、抗炎症性、無痛且つ解熱性活性物質として治療現場で採用されてきている。ASAは血小板機能に影響し、トロ

ンボキサラン (tirofiban A2) 合成を非可逆的に防止して血栓症を防止する (M. プカナン他、「アスピリンはシクロオキシゲナーゼに無関係に

血小板機能を妨害する」トロンボシス レザーチ 25、363-373 (1982) 〕。

経口投与の後ASAは急速に吸収される。しかし、全身的な循環におけるその生物学的半減寿命は非常に短く、たった15〜20分で終了する (M. ロウランド他、「人間内でのアセチルサリチル酸の配置の動力学」ネーチャー (Nature 215、413-414 (1967))。普通の人において、ASAは胃腸管内でサリチル酸に急速に加水分解されてしまう (C. レヴィー「アスピリンの臨床的薬物動力学」小児科学62、867-872 (1978))。

しかし、阻止的な血小板機能の中で活性的なのはASA自身であってその加水分解物、サリチル酸ではない、とということを強調したい (W. ホルシュ「ダイーサリシラート」 (Die Salicylate)、ファルマジー34 585-604 (1979))。

アセチルサリチル酸 (ASA) は特に米国において人口の大部分で継続して使用されている。サン (Thun) 他論文、「アスピリンの使用と致命的な結腸癌の発症の減少」ニューイングランド J. Med. 325、1593-1596 (1991)、によると、ASAは結腸癌による死亡率を約50%減少しているが、この場合ASAは継続して、即ち1か月に少なくとも16日投与されている。この研究はASAを少なくとも1年間使用した米国の全50州、コロンビア区、およびプエルトリコに居住の660、000人以上が含まれている。この研究はASAの使用のみを問題とするもので、投与、投与の要領と形式に関するその他の情報の提供を欠くものである。そうではあるが、ASAは経口的に投与され、上述の効果を生ずる物質は加水製品サリチル酸ではなくASA自身であったと考えられる。

抗血栓治療において経口投与はほとんど例外なしに実用されているが、抗炎症、鎮痛、抗ヒン酸塩の場合は、しかし、活性物質を皮膚を経由して投与する試みが公知になっている。即ち、米国特許3、598、122はASAをメンプレン制御皮膚治療システムの可能な非ピリン活性物質として記載している。FR

—M 1757は急性の痛みに対しての5%のASAを含む水溶性性 (o i

Lin-water) エマルジョンの皮膚局部的投与を記載している。FR-A 2297612は鎮痛剤としてのASAを含有する嚙布薬および軟膏を記載している。米国特許4,012,508にはASAは皮膚科の微粒子の場合の局部的投与に対してコレステロイドとの組み合わせで採用されている。米国特許4,219,548においては、炎症性の過程のチェックの為にASAの局部的投与を説明している。欧州特許0055635中にはASA含有ゲルが抗炎症、鎮痛および解熱投与に際して局部的に投与されている。米国特許4,460,368は抗炎症および鎮痛効果の達成のために水溶性システム以外のASAの経皮的投与のための装置を開示している。米国特許4,665,063においてはASAはエタノール溶液の使用によって経皮吸収に抗して局部的に投与されている。米国特許4,640,689において経皮投与におけるASAの浸透割合の増加が電流の採用によって達成されている。

欧州特許0162239におけるように、適当な浸透促進剤の添加は皮膚を介してのASAの浸透の改善をもたらす。日本公開61167615においては、ASAはフィルムによって皮膚に投与されている。米国特許4,810,699は炎症、鎮痛および発熱の経皮的処置のためにその他の活性物質と組み合わせることが記載されている。日本特許1,203,336は鎮痛剤としてのASAの経皮的投与のための特別な浸透促進剤に関する。炎症プロセスの阻止のためのASAの経皮投与におけるASAのためのこの種類のその他の物質は日本特許1,242,521中に記載されている。最後に、米国特許4,975,269は炎症プロセスの阻止と苦痛救済を目的とするASAの貯蔵安定性液に関する。

上述の先行技術は、経皮的システムの使用が、人体の血小血管の凝集を防止し、および/または癌に対する予防のためにASA、および/またはその薬学的に受入れ可能な塩を含有する経皮システムの使用が考慮されている何等の微粒子もこれから導出されることも含まれていない。

多数の処方および組成は水または親水性溶液を含むがこれらはサリチル酸へのASAの加水分解を加速する。元来、上述した通り、サリチル酸は抗血栓効果を持たずASAに比較可能な抗炎症性および鎮痛効果を示すのみなので、上述の投

与システムでのA S Aの分解は詳細に亘っては研究されていなかったことが明瞭になる。

【発明の概要】

従って本発明の目的は毎口投与に固有な欠点を回避し変化しない活性物質の目標規定投与を可能とする、抗血栓症に対するおよび／または癌に対する予防に対するA S Aの投与の為および／または医薬的に受入れ可能な塩の投与の為の投与システムを提供することである。

この目的は血栓症治療に対して、および／または癌に対する予防の為にアセチルサリチル酸、および／またはその医薬的に受入れ可能な塩を投与する為の経皮システムを採用することによって驚異的に解決されたが、このシステムは好ましくはアセチルサリチル酸の加水分解を事実上抑圧乃至回避するマトリックス中にアセチルサリチル酸、および／または塩を含有している。換言すれば、このシステムは好ましくは一貯蔵状態でまたは投与中にアセチル基の分離を導く物質を持たないものである。

経皮投与システムは抗血栓症治療において以下の長所を有する。

1. A S Aは医薬的に活性な形で循環系中に直接に導入され、従って胃腸管各部分での同化作用を避ける。
2. 胃腸管内副作用の減少
3. A S Aの少量の投与による一定医療効果
4. 過剰投与の虞の減少
5. 観察の必要のない外来患者の処置
6. 処置中の患者の苦痛の改善。

この種の投与ユニットでのA S Aの含量は通常5—500mg、好ましくは30—200mg、または医薬的に受入れ可能な塩の対応する量である。この目的に相当するA S A塩類は例えばリチウム、ナトリウム、カリウム、マグネシウム

およびカルシウム塩のような非毒性で医薬的に効果のあるすべてのものまたはリジン、アルギニン、またはセトリミド（ヘキサデシルリメチルアンモニウムプロマイド）のような陽基性有機化合物とのA S A塩類である。人体内へのA S

Aの経皮透過の速力と程度とは、勿論、与えられた薬、化合物のタイプ、（遊離酸または塩類）および多分に例えば浸透促進剤のような補助物質の存在、によって変化する。好ましくは、システムはA S A血液レベルが0.1と1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間になるように調節する。実際の投与においては、マトリックスタイプ、プラスターが消耗する保証期間、体重（児童または成人）、プラスターのマトリックスまたはメンブレンの透過性、および皮膚を介しての浸透速度、によって調節するのが有利である。

抗血小板凝集治療において、および癌に対する予防においては、血液中のA S Aおよび/またはA S A塩類の医療的に有効な量は0.1乃至1.0  $\mu\text{g}/\text{ml}$ の間のA S Aの血中レベル濃度に対応する。但し経口投与の後、A S Aは急速に吸収されるが、この投与モードは、特に短生物学的半減寿命を測定に入れた場合A S Aのサリチル酸への加水分解のためおよび予防のためには投与はこれができるだけ一定の量に維持できるようにすべきなので不利である。これと対照して、本発明によって提案される経皮処置はA S Aのほぼ一定のまた再現性のある血液レベルを確保するが、これは抗血栓治療に特に効果的であり、癌予防に適合している。本発明による投与システムはしかし、抗血栓治療において活性的な一定の、再現性のあるA S A血中レベルを確保する。

癌予防の用語は、例えば、結腸癌のような胃腸管の一部内の腫瘍の形成を含む癌に対する予防を意味する。

本発明によるA S AまたはA S A塩類に対する経皮的投与システムは各種の型で、例えばプラスターの形で、特に高圧接着式のもの、フィルム、スプレー、クリーム、軟膏等、の形で実現可能である。好ましい形の投与は、非透過性バッキング層と、これに取除されポリマーマトリックスから成る活性物質貯蔵部と、その他の制御機構がない場合には活性物質の放出を制御する薄膜と、システムを皮膚に留着させる高圧接着装置と、更に必要に応じて、システムの投与に先立って取り外し可能な保護層と、を有する高圧接着プラスターのそれである。全ての形の投与において、貯蔵部を形成するマトリックスはA S Aの加水分解が阻止されまたは少なくとも非常に減少されるように選定されるべきである。マトリックスの疎水性の調節は親水性のそれよりもこの目的に対してはるかに適している。



加水分解の減少または防止の為に、例えばアミル化剤、好ましくはアセチレーティング剤。更に特に無水酢酸が、アセチルサリチル酸に対して例えば0.01乃至3、好ましくは0.1乃至2重量%加えられる。

本発明に適當する経皮感圧接着性プラスターは、従来技術から当業者には全て公知のものである。ほとんどの部分これらのプラスターは2種の基本的制御要素によって制御されているが、これはマトリックス拡散制御とメンブレン制御で、この場合後者のみがゼロ次元での活性物質放出を可能としている。マトリックス拡散制御プラスターはたとえばドイツ特許第3315272に記載されている。これは不透過性のバックイング層と、これに接続され飽和濃度以上の濃度での活性物質を含有するポリマーマトリックスで作られたリザーバーと、リザーバーに接続され活性物質に透過性の感圧接着層と、更に感圧接着層を覆う保護層、例えばポリエステル製のシリコーン化フィルム、特にテレフタル酸ポリエチレンであって、システムの使用に当たって取り外される保護層とから成る。リザーバーマトリックス自身が感圧性の場合には付加感圧接着層は存在の必要はない。しかし、飽和濃度以下の濃度を有するシステムも同様に可能である。薄膜制御付きプラスターの例は米国特許3,742,951、3,797,494、3,996,934、および4,631,894に含まれる。これらのプラスターは、原則として、バックイング層（例えばポリエステル製のフィルム、例えばポリエチレンテレフタレートのもの、これはアルミ化し得る、または例えばポリプロピレン、ナイロン、ポリカプロラクタムのような合成樹脂製のアルミ化フィルム）から成り、これが表面の一方を形成し、更にメンブレンと、他方の面を形成する活性物質に透過性の接着層と、最後に、両面を形成する2層の間にある活性物質を含有するリザーバーで構成されている。代わりに、活性物質は透過性接着層内に分散された複数の個のマイクロカプセル中に含有されてもよい。全ての場合、活性物質は連続的にリザーバーまたはマイクロカプセルからメンブレンを介して接着層中に放出されるが、この層は活性物質透過性で、処置すべき患者の皮膚に接触されている。マイクロカプセルが存在する場合、カプセル材料はまたメンブレンとしても作用する。メンブレンおよびマイクロカプセル用の材料は、例えば、米国特許3,996,934に記載されている。

更に、電流によっても制御がなし得ることに注意すべきであるが、この場合速度は活性物質が皮膚を透過する位相によって決定される。このような方法はエレクトロオスモシス、イオントフォレシス、またはエレクトロフォレシスと称される。

全てのタイプのプラスターは、所望ならば、リザーバーと活性物質を形成するマトリックスに加えて各種の添加物を含有してもよく、活性物質はまた、所望の性質を達成する為にASAとその塩類の組み合わせを含んでいる。特に注意すべきはASAおよび/またはその医薬的に受入れ可能な塩類の皮膚を介しての浸透を促進させる添加物である。各種の適当な添加物が当業者に周知で従って詳細なリストは不必要であるが、しかし、グリセリン、1, 2-プロパンジオール、エチレングリコールのモノメチルまたはモノエチルエーテルの夫々、2-オクタリドデカノール、ラウレート、パルミテート、ソルビタートのステアレートまたはオレアート、C<sub>8</sub>-C<sub>10</sub>-エトキシ化オレイン酸グリセリド、ラウリン酸の低級アルキル（C<sub>1</sub>乃至C<sub>8</sub>）エステル例えばプロピレングリコールモノラウレート、ラウリン、カプリン、オレイン酸等が例示の為に記載される。使用される量は一般に全マトリックス成分に対して0乃至20重量%、好ましくは0、5乃至10重量%である。この量はマトリックスのタイプ、プラスターのマトリックスまたはメンブレン夫々の透過性、活性物質に対する浸透増加剤の溶解能力、および皮膚を通しての透過性、に依存する。

#### [実施例]

本発明は以下の例によって限定される意味ではなくに例示される。

#### 例

##### 1. アクリレート-基塩基層システム

5 g のジオクチルシクロヘキサン、8 g のアセチルサリチル酸および40 mg の無水酢酸が固形物含有量42重量%を有するアクリル性接着剤（例えば、デュロタック（Duroiack）280-2516、ナショナルスターチアントケミカル製）の100 g の溶液に添加され、この溶液は攪拌して一様化される。

溶液は引き続いて100  $\mu$ m厚ポリエステルフィルム上に300  $\mu$ m厚で広げ

られる。完成システムではこのフィルムが取り外し可能保護層の機能を引き継ぐので使用前に除去しなければならない。濡れた状態のフィルムは50℃で20分乾燥されるかその後単位面積当たり重量100 g/m<sup>2</sup>を有する

乾燥フィルムは次に12 μm厚ポリエステルフィルムと積層されて出来上がったラスターがこの積層体から引き抜きされる。

## 2. 多層システム

仕上がりシステムは取り外し可能保護層、皮膚接着剤のスプレッド、非接着性リザーバー、活性物質不透過性のバックング層、および良好な粘性を有するペーパースプレッドとを有し、この後者はリザーバー層とバックング層との間に位置してバックング層への非付着性リザーバーの固着の機能を形成する。

### A. 皮膚接着性スプレッドの製造

ポリスチレンとポリイソブレン（例えばシェル社のカリフレックスTR-1107（商標））から成る100 gのブロックポリマー、

部分的に水和されたコポリオニウムの175 gのグリセロールエステル

および

50 gのジオクチルシクロヘキサン

を500 gのn-ヘプタン中に溶解し次に、15 gのアセチルサリチル酸と150 mgの無水酢酸をこれに添加する。これを攪拌によって一様化し、次にシリコーン化ポリエステルフィルム上に100 μmの厚さに広げるが、このポリエステルフィルムは完成品において取り外し可能保護層の役割を有する。濡れ状態のフィルムを50℃で20分乾燥するかその後単位面積当たり25 g/m<sup>2</sup>の重量を有する。

### B. リザーバースプレッドの製造

100 gのポリスチレンとポリイソブレン（例えばシェル社のカリフレックスTR-1107（商標））から成るブロックポリマー、

および

20 gのジオクチルシクロヘキサンを120 gのn-ヘプタンに溶解する。

その後、40 gのアセチルサリチル酸と400 mgの無水酢酸を添加し、これを攪拌によって一様化する。できたものを取り外し可能保護層よりも高度にシリコ

ン化した保護ポリエステルフィルム上に $300\mu\text{m}$ の厚さに広げ、 $50^\circ\text{C}$ で20分乾燥する。乾燥リザーバー層は単位面積当たり重量 $100\text{g}/\text{m}^2$ を有する。

### C、ベーススプレッドの製造

ポリスチレンとポリイソブレン（例えばシェル社のカリフレックスTR-1107（商標））から成る $100\text{g}$ のブロックポリマー、

175gの部分的に水和されたコロフォニウムのグリセロールエステル

および

50gのジオクチルシクロヘキサン

を $500\text{g}$ のn-ヘプタンに溶解し次に、Bと同様に、 $100\mu\text{m}$ の厚さで取り外し可能な保護層よりも高度にシリコーン化されたポリエステルフィルム上に広げ、 $50^\circ\text{C}$ で20分乾燥する。

乾燥したフィルムは単位面積重量 $25\text{g}/\text{m}^2$ を有する。

### D 全体システムの組み立ておよび個々のプラスターへのボンチング

Bによってできたりザーバスプレッドは皮膚接着性スプレッドA上に重ねられ、高度にシリコーン化されたBで透明のフォイルをその後除去する。次に、ベーススプレッドCを同様な要領で施し、高度のシリコーン化をしたCで透明のフィルムの除去後、 $12\mu\text{m}$ の厚さのポリエステルフィルムをその上に積層する。

完成積層体から完成プラスターをパンチアウトする。

### 3. メンブレンシステム

フレキシブルポリエステルフィルムとポリエチレン/酢酸ビニールコーポリマーから成る熱封着性積層体が酢酸ビニール含量19%を有するポリエチレン/酢酸ビニールコーポリマーの $50\mu\text{m}$ 厚さメンブレンに所望のプラスターのそれと対応する寸法と形状で平らな袋が得られるようにシールされる。シールの縫い目は幅4mmとする。隙間が残らないように袋をシールする前に、10%アセチルサリチル酸と0.05%無水酢酸と共にシリコーン油のプレパレーションを充填する。

袋のメンブレン側を次に接着性になされた適当なフォイル上に位置しているシリコーン基皮膚接着性スプレッドと積層する。このフォイルは取り外し自在保護

層と同一である。

出来上がったシステムは幅300の封じ基部が残るようにパンチアウトされる。

【手続補正書】特許法第184条のB

【提出日】1994年12月9日

【補正内容】

# 請求の範囲

1. 活性物質としてアセチルサリチル酸、および／またはその医薬的に受入れ可能な塩をアセチルサリチル酸の加水分解を事実上防止するマトリックス内に有する血栓症治療、および／または癌に対する予防のための経皮投与システムにおいて、前記システムは除去可能保護層と、皮膚接着性スプレッドと、活性物質含有リザーバーと、活性物質不透過バックイング層と、更に前記リザーバーとバックイング層との間のペース層とを有し、前記皮膚スプレッドは、  
 ーポリスチレンとポリイソブレンのブロックコポリマーと、  
 ー部分的に水和したコロフォニーのグリセロールエステルと  
 ー前記各化合物が存在するジオクチルヘキサンとを有し、一部加ASAと無水酢酸を有するローヘプタンに溶解され、

また、前記リザーバースプレッドが  
 ーポリスチレンとポリイソブレンのブロックコポリマーと、  
 ージオクチルヘキサンと、  
 ーアセチルサリチル酸（ASA）と、  
 ー無水酢酸と、  
 を有し  
 更に、前記ペーススプレッドは  
 ーポリスチレンとポリイソブレンのブロックコポリマーと、  
 ー部分的に水和したコロフォニーのグリセロールエステルと、  
 ー前記各化合物が同様に存在するジオクチルヘキサンとがローヘプタンに溶解されて存在する。

ことを特徴とする、

活性物質としてアセチルサリチル酸、および／またはその医薬的に受入れ可能な塩をアセチルサリチル酸の加水分解を事実上防止するマトリックス内に有する血栓症治療、および／または癌に対する予防のための経皮投与システム。

2. 5乃至500mg、好ましくは30乃至200mgのアセチルサリチル酸またはその医薬的に受入れ可能な塩の対応量を、夫々、安定な形で有することを特徴とする請求項1記載の経皮投与システム。

3. プラスターの形で存在し不透透性バッキング層と、これに接続されポリマーマトリックス、好ましくは飽和濃度以上の濃度のポリマーマトリックスで作られた活性物質リザーバーとを有し、活性物質の放出を制御するその他の制御システムのないメンブレンとシステムを皮膚に固定する為の感圧接着剤層と、更に、所望ならば、システムの投与前に取り外し自在の保護層を有することを特徴とする請求項1または2記載の経皮投与システム。

4. クリームまたは軟膏の形態を有することを特徴とする請求項1または2記載の経皮投与システム。

5. 皮膚を介してのアセチルサリチル酸、および/またはその医薬的に受入れ可能な塩の侵入は電流を採用することによって促進されることを特徴とする請求項1、2または4記載の経皮投与システム。

6. 皮膚を介してのアセチルサリチル酸、および/またはその医薬的に受入れ可能な塩の侵入は適当な物質の添加によって促進されることを特徴とする請求項1-5の1またはそれ以上に記載の経皮投与システム。

7. 相当量のアセチルサリチル酸、および/またはその医薬的に受入れ可能な塩は固体の形でまたは溶解または分散の形で投与システム中に導入されるが、この際通常の添加物がこれに添加されることを特徴とする前出請求項各項の1またはそれ以上に記載の経皮投与システムの製造方法。

8. 特に人体医療において夫々血栓症治療または癌の予防への請求項1乃至7の1乃至それ以上に記載の経皮投与システムの使用。

9. このシステムは特に胃腸管系において腫瘍の形成を含む癌の予防において使用されることが意図されていることを特徴とする請求項1乃至7および9の1またはそれ以上に記載の実施例。

## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP93/03231

## A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int. Cl.<sup>5</sup> A61K31/69 A61K9/70

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Magnetic documents are not subject (classification system followed by classification systems)

Int. Cl.<sup>5</sup> A61K

Documents searched other than magnetic documents in the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P, X	WO, A, 93 12799 (LOHMANN THERAPIE-SYSTEME GMBH & CO.) 8 July 1993 see the whole document	1-10
P, X	CIRCULATION Volume 88, N° 2, August 1993 pages 555-561 R.M. KEIMOWITZ ET AL. 'TRANS-DERMAL MODIFICATION OF PLATELET FUNCTION' see the whole document	1, 2, 4, 6-9
X	WO, A, 92 20343 (GUNDERSON MEDICAL FOUNDATION) 26 November 1992 see the whole document	1-10
A	DE, A, 33 15 272 (LOHMANN GMBH & CO.) 31 October 1984 cited in the application see the whole document	3
	-- -- / --	

Further documents are listed in the continuation of Box C.

See patent family annex

* Special categories of cited documents	* Documents published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to substantiate the principle or theory underlying the invention
"A" documents defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"T" earlier documents but published on or after the international filing date documents which may have doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"Y" documents of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is considered with a one or more other cited documents, even such documents being obvious to a person skilled in the art
"O" documents referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	"E" documents neither of the same patent family
"P" documents published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the search: completion of the international search 3 February 1994 (03.02.94)	Date of mailing of the international search report 15 February 1994 (15.02.94)
Name and mailing address of the ISA/ EUROPEAN PATENT OFFICE Fussatle No.	Authorized officer Telephone No.



## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP93/03231

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	US, A, 4 646 689 (SIBALIS) 3 February 1987 cited in the application see abstract; claims, Table III ---	5
A	US, A, 4 975 269 (CHAVKIN ET AL.) 4 December 1990 cited in the application see the whole document ---	7
Y	YAKUPI TO CHIRYO Volume 16, N° 1, 1988 pages 17 - 25 S. MAITO ET AL. 'PERCUTANEOUS ABSORPTION OF SALICYLIC ACID DERIVATIVES' see the whole document ---	1,2,4, 6-10
Y	J.E.F. REYNOLDS 'MARINDALE TRD EXTRA PHARMACOPOEIA' 1989, THE PHARMACEUTICAL PRESS, LONDON see page 3 - page 8 ---	1,2,4, 6-9
Y	CHRST Volume 95, N° 2, 1989 pages 129 - 189 G. HIRSH ET AL. 'ASPIRIN AND OTHER PLATELET ACTIVE DRUGS. RELATIONSHIPS AMONG DOSE, EFFECTIVENESS, AND SIDE EFFECTS' see the whole document ---	1,2,4, 6-9
Y	THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE Volume 325, N° 23, 1991 pages 1593 - 1596 M.J. THUN ET AL. 'ASPIRIN USE AND REDUCED RISK OF FATAL COLON CANCER' cited in the application see the whole document ---	1,2,4, 6-10
Y	EP, A, 0 055 635 (LABORATOIRES DU DOCTEUR P. ASTIER) 7 July 1982 cited in the application see the whole document ---	1,2,4, 6-10
Y	FR, A, 2 295 753 (DESPIN J. ET AL.) 23 July 1976 see the whole document ---	1,2,4, 6-10
Y	DE, A, 34 13 052 (RAFA LABORATORIES LTD) 13 December 1984 see the whole document ---	1,2,4, 6-10

- / - -

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP93/93231

## C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>ES, A, 3 996 934 (ZAFFARONI)  14 December 1976  cited in the application  see abstract  see column 5, line 20 - column 6, line 64  see column 11, line 37 - line 38: claims</p>	1-10

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP93/03231

## Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of Item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos. :  
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:  
**Remark:** Although Claim 9 relates to a method for treatment of the human or animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.
2. ☐ Claims Nos. :  
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful literature search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos. :  
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 64(a).

## Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of Item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos. :
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claim Nos. :

Remark on Protest



The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.



No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT  
Information on patent family members

Item: 2nd Application No.  
PCT/EP 93/03231

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO-A-9312799	08-07-93	AU-B- 3158893 DE-A- 4241128	28-07-93 24-06-93
WO-A-9220343	26-11-92	AU-A- 2014292 EP-A- 0578780 US-A- 5240917	30-12-92 19-01-94 31-08-93
DE-A-3315272	31-10-84	AU-B- 560710 AU-A- 2638284 CA-A- 1239318 EP-A,B 0144486 JP-C- 1707252 JP-B- 3074205 JP-A- 59207149 US-A- 4769028	16-04-87 01-11-84 19-07-88 19-06-85 27-10-92 26-11-91 24-11-84 06-09-88
US-A-4640689	03-02-87	US-A- 4557723 US-A- 5224928 AU-B- 563137 AU-A- 3188084 CA-A- 1224993 EP-A,B 0147524 JP-C- 1764538 JP-B- 4056627 JP-A- 60060860 US-A- 4808152 US-A- 4883457 US-A- 4519648 US-A- 4921475 US-A- 5167617 US-A- 5087240 US-A- 4622031 US-A- 5135479 US-A- 4708716	10-12-85 06-07-93 25-06-87 21-02-85 04-08-87 10-07-85 28-05-93 09-09-92 08-04-85 28-02-89 28-11-89 24-04-90 01-05-90 01-12-92 11-02-92 11-11-86 04-08-92 24-11-97
US-A-4975259	04-12-90	CA-A- 2064035 EP-A- 0485434 WO-A- 9101761	01-02-91 20-05-92 21-02-91
EP-A-0055635	07-07-82	FR-A- 2496459	25-06-82

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**  
*Information on patent family members*

 International Application No.  
**PCT/EP 93/03231**

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0055635		JP-A- 57128628	10-08-82
FR-A-2295753	23-07-76	NONE	
DE-A-3413052	13-12-84	CA-A- 1226224 GB-A, B 2144325 US-A- 4665063	01-09-87 06-03-85 12-05-87
US-A-3996934	14-12-76	NONE	